Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Breslau
(Leiter: Prof. Dr. A. Bittorf)

Die Konzentration des Aminosäurestickstoffs im Blut bei Leukämien und Leukozytosen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der Medizin und Chirurgie bei der Hohen
Medizinischen Fakultät der Schlesischen
Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau
vorgelegt von

Leo Hantschmann,
Arzt

Breslau 1926

Universitätsverlag von Robert Noske in Borna-Leipzig
1926

Gedruckt mit Genehmigung
der medizinischen Fakultät der Universität Breslau

Berichterstatter Professor Dr. Bittorf

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit
zugeeignet

Die Konzentration des Aminosäure-N im Blute ist nach den bisherigen Erfahrungen ein Wert, der unter normalen Verhältnissen mit einer ziemlichen Hartnäckigkeit festgehalten wird. Seine Höhe wird von Folin auf 5—7 mg pro ccm Blut angegeben, von Frh. v. Falkenhausen auf 5—7,7 mg, von Bock, ebenso von Hsien Wu auf 7,13 mg im Durchschnitt bestimmt. Diese Werte steigern sich für kurze Zeit während der Verdauung von Eiweißnahrung (van Slyke und Meyer, György und Zuntz, Bock, Folin). Bedeutende Erhöhungen sollen sich namentlich bei Leberzirrhosen (Bock, Okada, Frh. v. Falkenhausen), Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Arthritis urica (Wolpe), Nephritis (Bock, Wolpe), bei Infektionskrankheiten (Bock, Wolpe) und bei Leukämien (Okada) finden.

Die erhöhten Zahlen bei Leukämien erwecken dadurch ein Interesse, als sie die Frage auftauchen lassen, inwieweit die Steigerung der Erhöhung der Leukozytenzahl, der Menge des Zerfalls der weißen Blutkörperchen oder einer Änderung des Fermentgehalts des Blutes proportional ist, eine Frage, die die Möglichkeit vermuten läßt, zu den schon bekannten Faktoren, die auf den Aminosäurespiegel des Blutes einwirken, wie die Eiweißnahrung, die Funktion des Pankreas (Okada), die Nierenfunktion (Okada), weitere isolieren zu können. Um diesem Problem näher zu rücken, können auch Fälle von verschiedenartig bedingter Leukozytose verwertet werden, insofern, als sich an diesen eine eventuelle Änderung der Aminosäurekonzentration mit der Zahl der Leukozyten, der Menge ihres Zerfalls oder dem Fermentgehalt des Blutes einigermaßen zeigen muß.

Ich glaubte daher der Frage durch die Untersuchung der Konzentration des Aminosäure-N im Blute bei einer Anzahl von Fällen von Leukämie und Leukozytose nachgehen zu können

Als Methode diente die von Otto Folin angegebene kolorimetrische Bestimmung des Aminösäure-N im Blute:

1. Enteiweißung des Blutes:
   1 Volum Blut
   + 7 „ Aqua dest.
   + 1 „ 10 %iges Na wolfram.
   + 1 „ $^2/_3$ Normal-H_2SO_4.
   Filtrieren.

2. Standardlösung:
   1 ccm Glykokoll-Lösung enthaltend
   7 mg N auf 100 ccm $^1/_{10}$-Normal-HCl
   + 1 ccm $^1/_{10}$ gesättigte Sodalösung
   + 8 „ Aqua dest.

3. Je 10 ccm des Blutfiltrats und der Standardlösung werden mit je 2 ccm einer Lösung von β-Naphthochinon-sulfosaurem Na (100 mg ad 20 Aqua dest.) versetzt, mit Phenolphthalein als Indikator durch Zusatz von $^1/_{10}$-gesättigter Sodalösung auf etwa denselben Alkaleszenzgrad gebracht und 19—30 Stunden im Dunkeln stehen gelassen.

4. Sodann werden hinzugefügt je 2 ccm einer Lösung 50 %iger Essigsäure und 5 %iges Na aceticum aa. + 2 ccm 4 %ige Na-Thiosulfatlösung. Beide Lösungen werden mit Aqua dest. auf 25 ccm aufgefüllt.

5. Die Standardlösung wird im Kolorimeter auf 20 eingestellt. 140 durch den bei der Blutfiltratlösung gefundenen Wert dividiert ergibt den Wert des Aminosäure-N in mg pro 100 ccm Blut.

Die Leukozytenzahlen wurden durch Zählungen in der Zeiß-Thoma-Kammer gewonnen, wobei jedesmal mindestens 300 Zellen

ausgezählt wurden. Ihre qualitative Auswertung erfolgte in Blutausstrichen, die nach May-Grünwald-Giemsa kombiniert gefärbt wurden.

Um Änderungen der Aminosäurewerte durch Einwirkung des tryptischen Ferments zugrunde gehender Leukozyten nach Möglichkeit auszuschalten, wurde das Blut unmittelbar nach der Entnahme enteiweißt. Auszählung und Blutentnahme wurden stets sofort hintereinander vorgenommen.

Trotz der klinisch und pathologisch-anatomisch fast stets zu stellenden Differentialdiagnose zwischen Leukämien und auf der Basis von anderen Erkrankungen entstandenen Leukozytosen ist die Frage noch nicht endgültig entschieden, ob die Reizung der hämatopoetischen Organe und die damit verbundene Mehrausschwemmung und Mehrbildung von Leukozyten bei beiden Arten von Erkrankungen prinzipiell zu trennen ist. Kommen doch bei Infektionen, namentlich septischer Art, Vermehrungen der Leukozyten und eine Linksverschiebung des Blutbildes vor, die es dem leukämischen ähneln lassen, ja sogar eine Beteiligung der leukopoetischen Organe, denen beim Erwachsenen die Bildung weißer Blutkörperchen sonst nicht mehr zukommt, so daß die Leukozytose und Hyperplasie der leukopoetischen Organe bei Leukämie damit in Analogie gebracht werden kann, vielleicht nur ein exzessives Einwirken der leukämischen Noxe auf diese Organe für die dabei in ihrem Ausschlag einzigartige Reaktion verantwortlich zu machen ist. Gleichwohl glaube ich wegen der möglicherweise von der Leukozytose unabhängigen Faktoren, die bei Leukämien und sekundären Leukozytosen eine Änderung der Aminosäurekonzentration im Blute bewirken, deren Werte bei Leukämien und Leukozytosen besser getrennt zu besprechen.

Leukämien.

Ich fand bei 8 Leukämien, die zu untersuchen ich Gelegenheit hatte, folgende Werte:

Nr	Diagnose	Leukozyten-zahlen	Amino.-N auf 100 ccm	Blutbild												
	Leukämien			Polym. Neutr.	Myeloblast.	Myelozyten	Promyel.	Metamyel.	Eos.	Monozyten	Übergangs-formen	Kleine Lymph.	Große Lymph.	Rieder-zellen	Zer-fallende	Kerne
1.	Chron. myel.	70000	10,77	64	3		20		8	—	—	4	1	—	—	—
2.	„ lymphat.	75000	5,96	6,5	—	—	—	—	—	0,5	—	91	1,5	0,5	—	—
3.	„ myel.	79000	6,67	74	2		13		2	1	—	8	—	—	—	—
4.	„ „	128000	8,75	53	11		32,5		—	—	—	3,5	—	—	—	—
5.	„ lymphat.	221000	12,73	1,5	—	—	—	—	—	—	—	86,5	2	1,5	3	5,5
6.	„ „	236000	9,33	2	—	—	—	—	—	—	—	78	17	2	—	—
7.	„ myel.	286000	11,20	63	2		33		1	1	—	1	—	—	—	—
8.	subak. „	310000	11,20	49,5	6	15,5	5,5	7,5	4	4	1	6	—	—	—	3

Die von mir für die Aminosäure-N-Konzentration im Blute gefundenen Werte sind also mit Ausnahme zweier Fälle gegenüber der Norm, zum Teil erheblich, gesteigert. Ein Handinhandgehen des Aminosäure-N-Wertes mit der Leukozytenzahl habe ich jedoch nicht finden können.

Okada, der den Aminosäuregehalt des Blutes nach einer von ihm selbst angegebenen Methode untersucht, erhält folgende Werte:

Leukämien	Amino-S.-N.	Leukozyten
Chronische myeloische	11,27	212000
Subakute lymphatische	6,11	4000
Chronische myeloische	12,86	244500
Nach Röntgenbehandlung	8,60	35310
Chronische myeloische	17,81	286000
Nach Röntgenbehandlung	6,68	13800
Chronische myeloische	29,22	582000
Nach Röntgenbehandlung	19,24	399000
Chronische myeloische	13,14	205800
Akute lymphatische	5,00	1000
Chronische myeloische	12,12	132000
Akute lymphatische	14,16	507200
Subakute lymphatische	8,02	64000

Diese Zahlen, mit den von mir gefundenen verglichen, zeigen, daß Okadas Werte im allgemeinen höher sind als die von mir bestimmten, sie weisen aber auch eine viel weitergehende Proportionalität zwischen der Zahl der Leukozyten und der Menge des Aminosäure-N im Blute auf. Diese Unterschiede beruhen offenbar auf den verschiedenen zur Bestimmung des Aminosäurestickstoffs angewandten Methoden.

Bei der großen Schwierigkeit, die einzelnen Eiweißkörper und ihre verschieden weit abgebauten Produkte voneinander zu trennen, ist die Gefahr vorhanden, Stoffe, die keine freien Aminosäuren sind, mitzubestimmen oder einen Teil der chemisch freien Aminosäuren zu verlieren. Der letzte Fehler haftet der Alkoholfällung von van Slyke und Meyer an. Greenwald konnte nachweisen, daß nur etwa die Hälfte der dem Blute zugefügten Aminosäuren bei dieser Methode sich im Filtrat wiederbestimmen ließen. Die sonst ausreichende, von Bock angegebene Methode der Fällung durch Hitzekoagulation gefolgt von Trichloressigsäurefällung sagte Okada wegen ihrer Umständlichkeit nicht zu; er bediente sich der Fällung mit Hitze und Kaolin. Sein Verfahren beruht im wesentlichen darin, daß er, nachdem er den Harnstoff des Blutes durch Sojabohnenferment zerstört und das Ammoniak herausgebracht hat, 1 Volum des Blutes mit 5 Vol. 0,01 %iger Essigsäure $^1/_2$ Minute lang unter Rühren kocht, die gleiche Menge Aqua dest. zufügt und dann noch einmal unter Rühren kurz aufkocht, heiß durchfiltriert und 3mal mit heißem Wasser nachwäscht. Das Filtrat schüttelt er mit Kaolin (11 mg auf 100 ccm), filtriert nnd erhält eine Lösung, die mit Pikrinsäure und Trichloressigsäure keine Fällung und keine Bluretreaktion gibt. Die Aminosäurewerte ändern sich nicht mit der Menge des Koalins, das sie nicht absorbiert. Die Aminosäurebestimmung erfolgt dann im Deaminierungskolben van Slykes.

Der am wesentlichsten ins Gewicht fallende Unterschied gegenüber der Folinschen Methode ist der, daß Okada durch Kochen und Nachwaschen bei der Eiweißfällung die in den

Körperchen enthaltenen Aminosäuren freimacht und mitbestimmt, während Folins Methode wesentlich nur die im Plasma enthaltenen Aminosäuren erfaßt. Dies ist um so gewichtiger, als die Aminosäurebestimmung in den Körperchen stets wesentlich höher ausfällt als im Plasma. Okada, der die Aminosäure-N-Konzentration im Blute zweier Leukämien untersucht, bekommt folgendes Ergebnis:

Gesamtblut	Rote Körperchen	Weiße Körperchen	Plasma
17,81		32,88	5,18
11,71	17,40	37,57	4,80
		auf 100 ccm	

Hsien Wu findet folgende Verteilung der stickstoffhaltigen Elemente auf die einzelnen Bestandteile des Blutes:

	Körperchen	Plasma
Harnstoff-N	17,10	19,30
Harnsäure-N	0,64	1,31
Kreatinin	3,10	0,55
Aminosäure-N	9,47	5,52
Unbestimmtes N	19,0	2,1

Diese Befunde würden denen Folins analog sein, der in einer großen Menge von Untersuchungen die Werte des Aminosäurestickstoffs in der Körperchenfraktion des Blutes immer höher findet als im Plasma. Folin führt dies darauf zurück, daß die Menge des „unbestimmten Stickstoffs“ in den Körperchen bedeutend höher ist als im Plasma. Dieses „unbestimmte N“ besteht seiner Meinung nach hauptsächlich aus Histonen, eine Annahme, die er durch die bedeutenden Werte gestützt glaubt, die Bock im Vogelblut mit seinen kernhaltigen Erythrozyten findet. Es müssen sich nun, wie Folin selbst annimmt, weitere Unterschiede in den Methoden daraus ergeben, daß von den verschiedenen Fällungsmitteln verschieden große Mengen des „unbestimmten Stickstoffs“ zurückgehalten werden.

Da also Okada die Körperchen auswäscht, müssen seine Werte höher und der Leukozytenzahl besser proportioniert sein. Freilich ist dabei noch nicht ersichtlich, ob die Aminosäuren als solche in den Leukozyten in höherer Menge vorhanden sind als im übrigen Plasma oder das Mehr lediglich auf einer Mitbestimmung von „Undetermined N" zu beziehen ist. Möglich wäre es immerhin, da Folin aus Ernährungsversuchen mit aminosäurereicher Nahrung entnimmt, daß die Körperchen für stickstoffhaltige Substanzen keineswegs so durchgängig sind wie für Glukose.

Auch nach Folins Methode, die im wesentlichen das Aminosäure-N des Plasmas bestimmt, ergeben sich wenn auch nicht so bedeutend erhöhte Werte bei Leukämien und eine gewisse Proportionalität, indem im allgemeinen bei Fällen mit hoher Leukozytenzahl sich auch hohe Aminosäure-N-Werte finden. Man könnte geneigt sein, zu deren Erklärung den starken Leukozytenzerfall heranzuziehen, mag er nun dadurch wirksam sein, daß er in vivo oder in vitro Aminosäuren oder eine Menge des auch nach Folins Methode in noch unbekanntem Maße mitbestimmten „Undetermined N" in das Plasma treten läßt, sei es, daß er durch das durch den Eiweißzerfall bedingte erhöhte Aminosäureangebot an die Gewebe wirksam ist.

Das massenhafte Zugrundegehen von Leukozyten, das oft schon morphologisch im Blutbilde in die Augen fällt, ruft ja bedeutende Änderungen im Stoffwechsel im Verhältnis zum normalen hervor. Der beträchtliche Zellverbrauch hat natürlich ein vermehrtes Auftreten der Zellelemente im Blut und Harn zur Folge. Lilienfeld bestimmt den Gehalt der aus Rinderthymus gewonnenen Lymphozyten und erhält folgende Werte:

Gesamt-P	= 3,01 %
Gesamt-N	= 15,03 %
Fette	= 7,51 %
Lecithin	= 4,02 %
Cholesterin	= 4,40 %

Glykogen = 15,17 %
Eiweißstoffe = 1,76 %
Leukonuklein = 68,78 %
Histon = 8,67 %
Ag-Verbindungen der Nukleinsäure = 15,17 %.

Den größten Teil des Gehalts der Lymphozyten glaubt er auf ein Nukleohiston beziehen zu können, das sich bei Säurezusatz in Histon und Leukonuklein zerlegen läßt; das letztere wird bei Behandlung in alkalisch-alkoholischen Lösungen in Eiweiß und Nukleinsäuren gespalten, die wieder zum größten Teile aus Phosphorsäure und Nukleinbasen bestehen. Erben findet im leukämischen Blute Nukleohiston in großer Menge; Jolles weist ein chemisch ähnlich sich verhaltendes Nukleohiston im Harn bei Cystitis, Cystopyelitis, Pyelonephritis, eitriger Meningitis und eitriger Phthise nach. Minkowski findet in Lympho- und Leukozyten identische Nukleinsäuren, bei den Lymphozyten entsprechend dem höheren Kerngehalt in größerer Menge.

Harnsäure und Purinkörper, aber auch Eiweißspaltprodukte müssen sich also beim Zugrundegehen zahlreicher Leukozyten in größerer Menge im Blute finden, eventuell auch im Harn ausgeschüttet werden.

So ist bei Leukämien das gehäufte Auftreten von Harnsäure und Xanthinbasen im Harn hauptsächlich im Stadium einer verstärkten Leukolyse von Magnus-Levy, Richter, Fränkel, Horbaczewski beobachtet, Histon im Harn von Kolisch und Burian gefunden worden, Nukleoalbumin von Freund und Obermayer, Steigerung der Aminosäuren im Harn von Samuely und Ignatowski.

Es ist also wohl denkbar, daß im Stadium der Leukolyse das Angebot von Aminosäuren an die Gewebe ihren augenblicklichen Bedarf oder die augenblickliche Verwertungsmöglichkeit überschreitet, wie es ja auch nach Mahlzeiten mit reichlichem Eiweißgehalt der Fall ist, wo eine stärkere Anreicherung

von Aminosäuren im Blute ihrer Verwertung, die erst nach und nach erfolgt, vorausgeht. Ferner wäre es möglich, daß die aus dem Eiweiß bezw. den Histonen der zugrundegegangenen Leukozyten stammenden Aminosäuren im Körper nicht in derselben Quantität ausgenützt werden wie durch die Nahrung aufgenommene; daß zwischen der Verwertung verschiedener Aminosäuregemische Unterschiede bestehen, beweisen die Versuche von Schmitz und Siwon, die eine stärkere Ausschüttung von Aminosäuren im Harn konstatieren konnten nach der Aufnahme von Weizeneiweiß im Verhältnis zu der Menge nach der Aufnahme von Fischeiweiß, beweisen ferner die Versuche Gottschalks und Nonnenbruchs, die dartun, daß Aminosäuren, die die Leber passieren, den „Leberstempel" bekommen haben, anders ausgenützt werden als solche, die mit Umgehung der Leber beigebracht sind. Schließlich wäre auch noch daran zu denken, daß innersekretorische Einflüsse den Eiweißstoffwechsel bei den Leukämien ändern, sehen doch Ziegler und Nägeli die Leukämien als den Ausdruck einer „innersekretorischen Korrelationsstörung" an, und manche Befunde von Wolpe scheinen auf Beeinflussung des Eiweißstoffwechsels durch Hormone hinzuweisen. Auch hierdurch könnte man vielleicht eine verminderte Verwertung von Aminosäuren im Gewebe und eine dadurch bedingte Anhäufung im Blute zu erklären suchen.

Die Annahme einer Erhöhung des Aminosäure-N durch starke Leukolyse glaube ich auch dadurch gestützt, daß bei Fall 5 und 8 meiner Untersuchungen, wo ich die höchsten Werte fand, sich gleichzeitig morphologisch im Blutbilde eine beträchtliche Leukolyse zeigte. Bei Fall 5 hatte im Laufe der Woche vor der Untersuchung ein Rückgang der Leukozytenzahlen von 469 000 auf 221 000 stattgehabt.

Eine Änderung des Fermentgehalts des Blutes scheint für die Erklärung der höheren Aminosäurewerte insofern nicht in Betracht zu kommen, als ja dann die bei myeloischen Leukämien gefundenen Zahlen die bei lymphatischen erheblich über-

schreiten müßten. Ist ja doch durch die Untersuchungen von E. Müller und Jochmann gezeigt, daß das proteolytische Ferment des Blutes an die polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten, eventuell auch an Myelozyten geknüpft ist, dementsprechend dem Fermentreichtum des Blutes bei der myeloischen Leukämie eine Fermentarmut bei der lymphatischen entspricht. Nun weisen Okadas Zahlen kein stark unterschiedliches Verhalten bei beiden Leukämieformen auf, und ich fand meinen höchsten Wert bei einer lymphatischen Leukämie. Sollte also der Fermentgehalt des Blutes in der Beeinflussung der Aminosäurestickstoffwerte eine Rolle spielen, so ist er zum mindesten bei den Leukämien nicht in die Wage fallend.

Zusammenfassend möchte ich die Befunde erhöhter Aminosäurewerte im Blut bei Leukämien mit Folins Methode so ausdeuten:

Es ist denkbar, daß geschädigte Leukozyten beim Lebenden oder bei der Eiweißfällung Aminosäuren und „Unbestimmten Stickstoff" ins Plasma abgeben, oder daß bei dem bei Leukämien überhaupt und zeitweise beträchtlich gesteigerten Leukozytenzerfall Eiweiß zu Aminosäuren abgebaut wird, dessen Weiterverbrennung die Gewebe nicht in entsprechendem Maße vornehmen. Eine Einwirkung fermentativer Prozesse auf die Erhöhung des Aminosäure-N läßt sich bei Leukämien nicht nachweisen.

Leukozytosen.

Bei der Untersuchung von Leukozytosen versuchte ich, physiologische Leukozytosen sowie durch medikamentöse Einflüsse bedingte nach Möglichkeit auszuschalten, da ja bei diesen besonders ungeklärt ist, wie weit sie auf Änderung der Leukozytenverteilung in der Blutbahn beruhen und wie weit auf wirklich höherem Gehalt des Blutes an weißen Körperchen. Deshalb nahm ich alle Blutentnahmen zwischen 9 und 11 Uhr

vormittags bei ruhig im Bett liegenden Patienten vor, wenn an diesem Tage noch keine medikamentöse Beeinflussung stattgehabt hatte.

Ich hatte 17 Fälle von Leukozytosen zu untersuchen Gelegenheit:

Nr.	Diagnose	Leukozyten-Zahl	Aminos.-N auf 100 ccm	Blutbild					
				Polym. Neutr.	Lymph.	Monozyten	Übergangszellen	Eosinophile	Sonstige
1.	Fieberndes Portiokarzinom	11700	5,00	70	22	5		2	—
2.	„ „	11100	4,66	84	8	6		2	—
3.	„ „	10900	5,49	82	16	4	1	2	—
4.	Infizierter Abort	12800	7,37	78	19	2	1	1	1 Myeloz.
5.	„ „	13000	8,48	82	10	8		—	—
6.	„ „	14700	8.24	80	14	6		—	—
7.	Perityphlitis	16000	7,37	81	12	7		—	—
8.	„	11700	7,00	85	12	3		1	—
9.	Ulcus ventr. perfor.	23200	8,24	80	14	6		—	—
10.	Lymphangitis	10700	6,83	75	18	4	1	1	—
11.	Röntgenulcus	10200	5,84	80	14	4		2	—
12.	Psoasabszeß	14000	7,18	83	13	4		2	—
13.	Gesichtsfurunkel	12200	6,83	70	18	10		2	—
14.	Nasennebenhöhleneiterung	14700	8,75	79	20	1	1	1	—
15.	Kieferhöhlenempyem	11200	7,00	79,5	13	5	1	1	0,5 Plasma
16.	Pyonephrose	12300	9,03	68	28	4		—	—
17.	Retroperit. Sarkom, Mening.	19200	6,83	84	7	6	2	1	—

Einen Anstieg über die Norm konnte ich nur bei 2 Fällen von fieberhaftem Abort, einer Peritonitis nach Durchbruch eines Magengeschwürs, einer Nasennebenhöhleneiterung und einer Vereiterung des Nierenbeckens registrieren. Erhebungen der Leukozytenzahlen zwischen 10000—20000 Leukozyten scheinen demnach an sich keine Steigerung des Aminosäure-N-Wertes

im Blute zur Folge zu haben. Das war von vornherein vorauszusehen, nachdem ich in zwei Fällen von Leukämien mit einer Zahl von weißen Blutkörperchen von 70000—80000 normale Aminosäurestickstoffwerte gefunden hatte. Eine Komponente, die also bei den Leukämien mit hoher Leukozytenzahl zur Erklärung der Hyperaminacidämie immerhin in die Wage fällt, scheint also bei Leukozytosen ohne Bedeutung zu sein.

Freilich ist dabei noch zu bedenken, daß es keineswegs sichergestellt ist, wie weit in jedem Falle der Steigerung der Leukozytenzahl im peripheren Kreislauf tatsächlich eine Erhöhung derselben im Gesamtblute entspricht. Gemäß den Untersuchungen von Schulz, Goldscheider und Jacob, Schwenkenbecher und Siegel, Seeliger und Gorke, Helly scheint bei Einbringung von Leukozytose erzeugenden Stoffen in die Blutbahn eine Verschiebung von Leukozyten zunächst an die Stellen stattzufinden, an denen der Reiz zuerst einwirkt oder bekämpft werden kann. Überdies kommt es aber, wenigstens bei den Mitteln, die eine Leukozytose der weißen Körperchen der myeloischen Reihe hervorrufen, um die es sich ja in meinen Fällen stets handelt, zu einer Reizung des Knochenmarks, wie es vor allem Nägeli, Türk, Arneth dartun, die zu einer Mehrausschwemmung von Leukozyten in das Blut und zu einer Mehrbildung von weißen Körperchen im Knochenmark führt. Andere Autoren räumen der Tonusschwankung im Gefäßsystem beim Zustandekommen der peripheren Leukozytose eine größere Rolle ein. So finden Gräff und Herrenknecht bei agonaler Leukozytose des peripheren Blutes bei Grippepneumonie, Endokarditis und Sepsis in Milz, Leber und Niere teils gesteigerte, teils aber auch geringe Werte von Leukozyten bei Auszählungen am frisch verarbeiteten Leichenmaterial. Freilich haftet diesen Untersuchungen der Nachteil an, daß die Zählungen im Blute der Peripherie erst in der Agone, die in den inneren Organen erst nach dem Tode vorgenommen worden sind. Die Kreislaufsverhältnisse in der Agone sind aber so veränderte und zum

Teil ungeklärte, daß die Leukozytenzahl in dieser Zeit recht unkontrollierbare Verschiebungen aufweisen kann.

Immerhin sind die Beziehungen zwischen peripherer Leukozytose und wirklicher Leukozytenzahl nicht so sichere, daß eine Erhöhung des Aminosäure-N im Blute bei Anwesenheit einer größeren Leukozytenmenge sich an jeder Leukozytose nachweisen lassen müßte; deshalb ist auch der Befund normaler Aminosäurewerte bei Leukozytosen nicht mit Sicherheit dahin zu werten, daß eine Erhöhung der absoluten Leukozytenzahl im Blute keine Erhöhung der Aminosäurestickstoffwerte bedinge.

Gemäß dem bei der Leukämie Gesagten wäre zu erörtern, inwieweit auch bei Leukozytosen im Stadium des Leukozytenabfalls die chemischen Zerfallsprodukte der Leukozyten die Aminosäurewerte im Blute in die Höhe zu treiben vermögen. Die Endprodukte der dabei zugrundegehenden Leukozyten müssen sich im Blute und Harn, eine genügend beträchtliche Leukolyse vorausgesetzt, nachweisen lassen, ähnlich wie es bei Leukämien der Fall ist. In dieser Richtung liegen die Untersuchungen Kühnaus, der eine Steigerung der Harnsäurewerte im Harn konstatieren konnte, wenn nach einer Infektion oder experimentell eine Leukolyse eintrat. Löwy und Richter wiesen im Blute nach Injektionen von Nuklein, Spermin und Pilokarpin regelmäßig im Stadium der anfänglichen Leukopenie, aber auch im Stadium der abklingenden Leukozytose Stoffe nach, die sie für Albumosen hielten. Vielleicht wäre es möglich, die wenigen Fälle, in denen ich bei Leukozytosen Erhöhung der Aminosäurewerte im Blute fand, darauf zurückzuführen, daß gerade ein Stadium stärkeren Leukozytenrückgangs bestand und dabei Eiweißabbauprodukte ins Plasma gelangten, die nach den bei Besprechung der Leukämien erörterten Möglichkeiten nicht alsbald in genügender Menge weiter abgebaut wurden.

Einen Zusammenhang zwischen Änderungen in der Menge des proteolytischen Ferments und Antiferments des Blutes mit der Höhe der Aminosäure-N-Werte halte ich nach meinen

Befunden ebenso wie bei den Leukämien auch bei den Leukozytosen für unwahrscheinlich. Nach den Untersuchungen von Müller, Jochmann, Bittorf, Kolaczek, Kantorowicz, Wiens wird eine Steigerung des Fermentgehalts des Blutes infolge einer myelogenen Leukozytose durch eine Steigerung seiner Antifermente in kurzer Zeit ausgeglichen. In meinen Fällen, in denen es sich sämtlich mit großer Wahrscheinlichkeit um bereits mehrere Tage bestehende Vermehrung der Leukozyten handelte, müssen sich die Wirkung von Ferment und Antiferment im Blute bereits so weit ausgeglichen haben, daß eine Beeinflussung des Eiweißstoffwechsels durch sie wohl kaum in Betracht kommt; oder wenn dies dennoch der Fall wäre, wäre ein gleichmäßigerer Ausschlag der dadurch bedingten Veränderungen zu erwarten.

Wenn es mir somit nicht möglich gewesen ist, eine Beziehung zwischen Leukozytenzahl und Aminosäure-N-Gehalt des Blutes aufzufinden, so befinde ich mich in Übereinstimmung mit Wolpe, der auch zwischen der Zahl der weißen Blutkörperchen und dem Aminosäurestickstoffgehalt des Blutes Wechselbeziehungen aufzufinden nicht in der Lage war. Er fand bei einem Typhus mit nur 3900 Leukozyten 8,9 mg Aminosäure-N, bei einem Pyopneumothorax mit 30000 Leukozyten nur 3,9 mg. Freilich findet Wolpe gleichsinnige Erhöhung der Leukozytenzahl und des Aminosäurestickstoffgehaltes in Punktionsflüssigkeiten. In diesen aber kann sich der Fermentgehalt der Leukozyten ganz anders auswirken als im Blute, einmal wegen des massenhaften Zugrundegehens von Leukozyten darin (und erst die toten Leukozyten geben ihr Ferment frei), dann aber auch wegen der geringen Antifermenthemmung. Dadurch kann sich wohl eine Anreicherung an Aminosäuren, die ja nicht so rasch wie im Blute abtransportiert werden, eben durch die günstigere Auswirkung der tryptischen Fähigkeiten des Leukozytenferments, vollziehen.

Schließlich ist bei der Bewertung des Aminosäure-N in den Fällen, in denen ich sie fand, noch der Umstand zu be-

rücksichtigen, daß Infektionen an sich häufig mit einer Steigerung der Aminosäure-N-Menge im Blute einhergehen, wie Wolpe bei Typhus, Pneumonien bei kräftiger Krise, stationärer Tuberkulose, im Rekurrensanfall fand. Entsprechend fanden Samuely und Ignatowski bei Pneumonien, Frey auch bei Typhus Vermehrung der Aminosäuren im Harn. Die Befunde Wolpes von erhöhten Aminosäurewerten im Blute schienen immer mit einer kräftigen Abwehrreaktion des Organismus Hand in Hand zu gehen, insofern als bei progressiver Tuberkulose, Pneumonie mit schlechtem Kreislauf subnormale Werte sich fanden. Auch ließ sich eine Steigerung der Aminosäurewerte durch Kaseosaninjektionen erzielen. Es ließen sich also vielleicht die gesteigerten Werte in einigen meiner Fälle auch durch den Einfluß der Infektion als solcher erklären, und es würde zu Wolpes Anschauung passen, daß ich bei den drei Fällen von inoperablen Karzinomen, die ich untersuchte, sehr niedrige Werte fand.

Zusammenfassend möchte ich die Befunde bei Leukozytosen dahin ausdeuten, daß eine sichere Beziehung zwischen Leukozytenzahl und Aminosäure-N-Gehalt des Blutes aus ihnen nicht hervorgeht. Ob bei den Fällen, in denen sich eine Hyperaminacidämie fand, eine Leukolyse oder eine durch die Infektion oder die Abwehrreaktion des Körpers anderweitig gesetzte Änderung des Eiweißstoffwechsels vorliegt, ist nicht mit Sicherheit zu entscheiden.

Es ist mir eine besondere Ehre, Herrn Prof. Bittorf für die liebenswürdige Überlassung der Arbeit und das Interesse daran, Herrn Privatdozenten Frh. v. Falkenhausen für sein liebenswürdiges Interesse und der Universitäts-Frauenklinik und Chirurgischen Klinik für freundliche Überlassung von Patientenmaterial geziemend zu danken.

Literatur.

Arneth, Experimentelle Untersuchung zum Verhalten der Leukozyten bei Infektionskrankheiten. Münch. med. W. 1904.

Derselbe, Die agonale Leukozytose. Ebenda.

Derselbe, Experimentelle Untersuchung zum Verhalten der Leukozyten bei Infektions-, Intoxikationsversuchen usw. Ebenda.

Bittorf, Über die Verteilung des proteol. Leukozytenferments in Harn, Blut und Auswurf im Verlauf der krup. Pneumonie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1907.

Bock, The Amino-acid nitrogen content oft the blood of various species. Journ. of biol. Chem. 1917 Bd. 29.

Erben, Die chemische Zusammensetzung des leukämischen Blutes. Zeitschr. f. klin. Med. 40.

Frh. v. Falkenhausen, Über den Aminosäuregehalt des Blutes und seine Bedeutung für die Beurteilung der Leberfunktion. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1924.

Folin, A system of blood-analysis. Suppl. III. Journ. of biol. Chem. 1922, 53.

Folin and Berglund, The retention and distribution of amino-acids with special reference to the urea-formation. Journ. of biol. Chem. 1922, 53.

Fränkel, Über akute Leukämie. Dtsch. med. W. 1895.

Freund und Obermayer, Über die chem. Zusammensetzung des leukämischen Blutes. Zeitschr. f. physiol. Chem. XV.

Frey, Zur Diagnostik der Leberkrankheiten. Zeitschr. f. klin. Med. 1911, 72.

Gottschalk und Nonnenbruch, Die Bedeutung der Leber im Aminosäurestoffwechsel. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 99.

Goldscheider und Jacob, Über die Variationen der Leukozytose. Zeitsch. f. klin. Med. 1894, 25.

Gräff, Die Leukozytenbewegung im Blute. Berl. klin. W. 1921.

György und Zuntz, A contribution to the study of the amino-acid content of the blood. Journ. of biol. Chem. 1916, 21.

Helly, Kachektische und agonale Leukozytose. Zieglers Beitr. z. path. Anat. 37.

Herrenknecht, Folia haematologica 1924, 30.
Horbaczewski, Beitrag zur Kenntnis der Harnsäure und Xanthinbasen sowie Entstehung der Leukozytosen im Säugetierorganismus. Sitzungsber. d. Akad. Wien 1891.
Ignatowski, Über das Vorkommen der Aminosäuren im Harn. Zeitschr. f. phys. Chem. 47.
Jacob, Einfluß artefiziell erzeugter Leukozytoseänderungen auf künstlich erzeugte Infektionskrankheiten. Zeitschr. f. klin. Med. 1896.
Jochmann und Kantorowicz, Zur Kenntnis der Antifermente im menschlichen Blutserum. Münch. med. W. 1908.
Jochmann und Ziegler, Leukozytenferment in Lymphdrüsen, Milz und Knochenmark bei Leukämien und Pseudoleukämien. Münch. med. W. 1906.
Jolles, Über das Vorkommen und den Nachweis von Histonen im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chem. XXV.
Kolisch und Burian, Eiweißkörper des leukämischen Harns, mit besonderer Berücksichtigung des Histons. Zeitschr. f. klin. Med. 1896.
Kühnau, Experimentelle und klinische Untersuchung über das Verhältnis der Harnsäureausscheidung zur Leukozytose. Zeitschr. f. klin. Med. 1895, 28.
Lilienfeld, Zur Chemie der Leukozyten. Zeitschr. f. physiol. Chem. XVIII.
Löwy und Richter, Die Biologie der Leukozyten. Virchows Arch. f. path. Anat. 151.
Magnus-Levy, Stoffwechsel bei akuter und chronischer Leukämie. Ebenda 152.
Minkowski, Über Leukämie und Leukozytose. Karlsb. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1899.
Müller, Über das Verhalten des proteol. Leukozytenfermentes und seines Antifermentes in den normalen und pathologischen Ausscheidungen des menschlichen Körpers. Münch. med. W. 1906.
Müller-Jochmann, Über eine einfache Methode zum Nachweis proteol. Fermentwirkungen. Münch. med. W. 1906.
Dieselben, Weitere Ergebnisse unserer Methode und Nachweis proteol. Fermentwirkungen. Ebenda.
Müller-Kolaczek, Weitere Beiträge zur Kenntnis des proteol. Leukozytenferments und seines Antifermentes. Münch. med. W. 1907.
Nägeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin und Leipzig.
Derselbe, Die Leukämien und Pseudoleukämien. Nothnagels Sammlung 1913.
Derselbe, Ergebnisse und Probleme der Leukämieforschung. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1910.

Okada, On the estimation of amino acid nitrogen in blood. Journ. of biol. Chem. 1918, 33.
Okada and Hayashi, Studies on the amino acid nitrogen content of the blood. Journ. of biol. Chem. 1922, 51.
Richter, Über Harnsäureausscheidung und Leukozytose. Zeitschr. f. klin. Med. 1898, 27.
Samuely, Zur Frage der Aminosäuren im normalen und pathologischen Harn. Zeitschr. f. physiol. Chem. 47.
Schulz, Vorkommen und diagnostische Bedeutung der Leukozytose. Arch. f. klin. Med. 1893, 51.
Schmitz und Siwon, Zeitschr. f. exp. Path. u. Pharm. 1924.
Schwenkenbecher und Siegel, Verteilung von Leukozyten in der Blutbahn. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1908, 92.
Seeliger und Gorke, Verhalten von Thrombo- und Leukozyten im strömenden Blut und inneren Organen nach intravenöser Zufuhr von Witte-Pepton. Zeitschr. f. exp. Med. 1921, 24.
Van Slyke and Meyer, The amino acid nitrogen content of the blood. Journ. of biol. Chem. 1912, 12.
Wiens, Untersuchungen über die Beeinflussung des proteol. Leukozytenfermentes durch das Antiferment des Blutes. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 91.
Derselbe, Über die Antifermentreaktion des menschlichen Blutes und ihre Beziehungen zur opsonischen Kraft bei Infektionskrankheiten. Münch. med. W. 1907.
Wolpe, Über Aminosäuren im Blutserum, Liqu. cerebrosp. und Punktionsflüssigkeiten. Münch. med. W. 1924.
Hsien Wu, Analysis of corpuscles and Plasma. Journ. of biol. Chem. 1922, 51.
Ziegler, Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Histogenese der myel. Leukämie. Jena 1906.

Lebenslauf.

Ich, Leo Johannes Hantschmann, bin geboren am 23. Juni 1900 als Sohn des Volksschullehrers August H. und seiner Gattin Amalie geb. Gans in Beuthen (OSchl.). Ich bin preußischer Staatsangehöriger. Nach fünfjähriger Volksschulzeit trat ich Ostern 1911 in das staatl. Hindenburg-Gymnasium in Beuthen (OSchl.) ein, das ich am 3. März 1920 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Im Sommer-Semester ließ ich mich an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau immatrikulieren und studierte hier zehn Semester Medizin. Am 29. Mai 1925 beendete ich mein medizinisches Staatsexamen, um am 1. Juni am Allerheiligen-Hospital in Breslau mit der Leistung meines praktischen Jahres zu beginnen.